

ПСИХОБИОТИКИ: СПОСОБНА ЛИ МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ОКАЗЫВАТЬ ВЛИЯНИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ХОЗЯИНА?

КИРПИЧЕНКО А.А., КИМ И.Ю.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 26-42.

PSYCHOBOTICS: CAN GUT MICROBIOTA INFLUENCE HOST'S MENTAL HEALTH?

KIRPICHENKA A.A., KIM I.Y.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(2):26-42.

Резюме.

Несмотря на то, что начало изучению взаимоотношений между кишечником и головным мозгом, между микрофлорой и хозяином положено учеными, работавшими на рубеже XIX и XX веков, взгляд на микробиоту как на одну из основных детерминант здоровья, в том числе психического, получил развитие только сейчас. Изучение процессов, происходящих на микробиом-кишечно-мозговой оси, открывает перспективы применения нового метода в комплексной терапии депрессивных и тревожных расстройств, имеющего патогенетическую направленность.

В обзоре кратко рассмотрены современные представления о микробиоте кишечника, ее составе и функциях; систематизированы имеющиеся в научной литературе данные о влиянии микробиоты на развитие и течение тревожных и депрессивных расстройств; приведены результаты первых клинических испытаний лекарственных средств, получивших название «психобиотики»; выделены основные патогенетические механизмы депрессии и тревоги, являющиеся мишенью для анксиолитического и антидепрессивного действия психобиотиков.

Ключевые слова: кишечный микробиом, пробиотики, депрессия, тревога.

Abstract.

Despite the fact that the beginning of the study of the gut-brain and microflora-host relationships was initiated by the scientists on the borderline between the 19th and the 20th centuries, the theory considering the microbiota as one of the main determinants of health, including the mental one, has been developed only these days. The study of the processes occurring on the microbiome-gut-brain axis offers the challenge for the application of this new pathogenetically oriented method in the complex treatment of depressive and anxiety disorders.

In the present review the current notions of the gut microbiota, its composition and functions are briefly considered; the available scientific literature data on the influence of the microbiota on the development and course of anxiety and depression disorders are systematized; the results of the first clinical trials of medicines called «psychobiotics» are presented; the main pathogenetic mechanisms of depression and anxiety being the target for anxiolytic and antidepressant effects of psychobiotics are outlined.

Key words: intestinal microbiome, probiotics, depression, anxiety.

В последнее время в научной литературе отмечается актуализация темы взаимоотношений между пищеварительной и нервной системами, начало изучению которых было положено И.П. Павловым более ста лет назад [1]. Согласно современным представлениям, эти взаимоотноше-

ния реализуются посредством кишечно-мозговой оси (КМО) – бинаправленной коммуникативной системы, с помощью которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта и наоборот [1]. Данная система включает нервные, иммунные, эндокринные и паракринные меха-

низмы [2, 3]. Нервный компонент представлен блуждающими нервами и энтеральной нервной системой [2, 3, 4]. Примером кооперации нейро-гуморального и иммунного компонентов является регуляция взаимоотношений между мозгом и микрофлорой кишечника [5].

Взросший интерес к роли микрофлоры в норме и при патологии также логично связан с развитием методов молекулярной генетики и omics-технологий, как и последовавший за «Геномом человека» глобальный проект «Микробиом человека», стартовавший в 2006 году [6]. Микрофлоре посвящен и европейский проект «Метагеномика желудочно-кишечного тракта», работающий с 2008 года, а в России в 2009 году запущен Русский Метагеномный проект, участие в котором принимают 14 организаций [7, 8]. На сегодняшний день результаты расшифровки микробиомов позволили сделать ряд открытий и привели к пониманию микрофлоры как одного из условий нормы и патологии организма хозяина, при этом микрофлора кишечника представляет особый интерес ввиду сложности качественного и количественного состава, а также выполняемых функций, что позволило еще в начале 20 века И.И. Мечникову сравнить ее с печенью и предложить рассматривать в качестве отдельного органа [1].

Известно о существовании связей между нарушением ранней бактериальной колонизации или микроэкологии кишечника с заболеваниями системы иммунитета [9], болезнями системы кровообращения [7, 10], ожирением [7, 11, 12-14], сахарным диабетом 2 типа [7, 15], нейродегенеративными заболеваниями [16], аутизмом [13, 17, 18], синдромом хронической усталости [14], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [12].

Исследования последних десятилетий также хорошо показали роль микробиоты в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Было установлено, что нарушения микроэкологии кишечника связаны с СРК и другими хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, что обуславливает эффективность пробиотиков в их комплексной терапии [14, 19, 20-22].

С другой стороны, давно отмечено, что кишечные инфекции и хронические воспалительные заболевания сопровождаются тревожными, депрессивными расстройствами, нарушениями когнитивной сферы у 60% пациентов, а на коморбидность запоров тяжелым депрессиям обращал

внимание еще Гиппократ [1, 5, 12, 20, 23-25]. Возможно, именно это послужило силлогистической основой первых исследований, направленных на изучение влияния микробиоты на развитие тревожных и депрессивных расстройств и оценку терапевтического потенциала пробиотиков в отношении этих психических расстройств.

Результаты исследований, проведенных в этой области в течение последних 10-15 лет, позволили заведующему кафедрой психиатрии Национального Университета Ирландии в Корке, профессору Тимоти Динану и соавторам предположить, что внутри группы пробиотиков можно выделить более узкую группу лекарственных средств – психобиотики.

Согласно ВОЗ, пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина» [27]. Существуют разногласия относительно отнесения пробиотиков к группе лекарственных средств, пищевым продуктам либо пищевым добавкам. Микроорганизмы считаются пробиотиками, если они отвечают следующим критериям Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН и ВОЗ: непатогенны и нетоксичны, выживают в кишечнике, сохраняют стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения, состоят из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной активностью и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, не угнетают нормальную микрофлору, имеют генетический паспорт и доказательство генетической стабильности [28]. При приеме внутрь далеко не все пробиотики достигают кишечника жизнеспособными из-за повреждающего действия желудочного сока, однако установлено, что при попадании даже погибших пробиотических микроорганизмов в кишечник цитозин-фосфат-гуанозиновые последовательности их ДНК распознаются антигенпрезентирующими клетками и вызывают специфические эффекты [29].

В свою очередь психобиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способны оказывать благотворный эффект на здоровье пациентов, страдающих психическими расстройствами [30].

Цель работы – рассмотреть современные представления о микробиоте кишечника, ее составе и функциях; систематизировать имею-

щиеся в научной литературе данные о влиянии микробиоты на развитие и течение тревожных и депрессивных расстройств; выделить основные патогенетические механизмы депрессии и тревоги, являющиеся мишенью для анксиолитического и антидепрессивного действия психобиотиков.

Кишечная микробиота: состав и функции

Общее число микроорганизмов, населяющих различные отделы человеческого тела, составляет 1×10^{14} , и, хотя общая масса микробов в 20 раз меньше массы человека, совокупность белок-кодирующих генов микробиоты (микробиом) превосходит количество генов человека в 360 раз [6, 8]. Полученная на сегодняшний день информация служит основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов и макроорганизма в качестве «суперорганизма» [1, 4, 7], а представление о микрофлоре как об органе («забытом органе» [11]) возвращается и набирает популярность [16]. Примечательно, что микрофлора в целом удовлетворяет определению «орган»: это структура, состоящая из клеточных элементов и выполняющая одну или несколько специализированных функций [17]. 75-78% всей микрофлоры населяет желудочно-кишечный тракт, достигая наибольшей плотности в толстой кишке и составляя около 50% ее содержимого [4, 7]. В суперорганизме человека и микрофлоры этот отдел с позиции метаболомики – науки, изучающей совокупность низкомолекулярных метаболитов всего организма человека и изменение ее состава в ответ на различные патофизиологические воздействия, – представляет собой своеобразный биореактор с огромным метаболическим потенциалом, определяемым, прежде всего, именно возможностями микроорганизмов [31]. Сотрудничество макроорганизма и микроорганизмов, населяющих кишечник, осуществляется благодаря явлению «метаболической интеграции», при этом макроорганизм получает целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих энергетический баланс, но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов, иммунomodуляции и нейротрансмиссии [4, 31].

Микробиота кишечника представлена про- и эукариотами, а также вирусами (в основном бактериофагами). Эукариотическую часть составляют грибы и простейшие. Прокариотическая часть представлена 1000-1150 видами бак-

терий (минимум 160 у каждого индивида) [7]. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты невелико у детей до 2,5 лет, достигает максимума у взрослых и снижается у пожилых, а также при лечении антибиотиками и некоторых заболеваниях [32]. Результаты метагеномных исследований прокариотов микрофлоры кишечника позволили выделить три энтеротипа, различающихся по видовому и функциональному составу [4]. Первый энтеротип обогащен бактериями родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*, *Prevotella* и *Desulfovibrio* преобладают во втором энтеротипе, а *Ruminococcus* и *Blautia* – в третьем. Хотя предикторами энтеротипа, вероятно, не являются ни национальность, ни возраст, ни пол, ни индекс массы тела, принадлежность к энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью иммунной системы и физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта, что позволит в перспективе использовать энтеротипы в качестве прогностических и диагностических инструментов [4, 7]. Наиболее достоверна корреляция энтеротипа с характером питания: так, избыточность бактерий рода *Bacteroides* в толстой кишке была проассоциирована с рационом, богатым белками и животными жирами, а бактерий рода *Prevotella* – с преимущественно углеводной диетой [18, 19]. Кроме энтеротипов, выделено так называемое филогенетическое ядро микрофлоры – группа доминирующих микроорганизмов, встречающихся более чем у половины здоровых лиц [4]. Изменения в количественном и качественном составе ключевой микрофлоры, вероятно, могут приводить к драматическим нарушениям гомеостаза и в организме хозяина, способствуя развитию и прогрессированию хронических заболеваний. В этом контексте более удобным представляется рассмотрение ядра микрофлоры не с позиции генетических особенностей, а с позиции выполняемых функций. В этой связи в 2015 году сотрудником лаборатории прикладной микробиологии ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» (г. Санкт-Петербург) Ситкиным С.И. и соавторами была предложена концепция филометаболического (филофункционального) ядра как метаболически значимой части микрофлоры кишечника [4].

Прежде чем рассмотреть функции микрофлоры, стоит оговорить термины, которыми оперируют ее современные исследователи. Об-

суждая нейрофизиологическую регуляцию, все чаще в последнее время говорят не о «кишечно-мозговой оси» («gut-brain axis»), а о «микробиом-кишечно-мозговой оси» («microbiome-gut-brain axis») [4, 17, 19, 20]. Как указывалось выше, микробиом – это совокупность генов микроорганизмов, населяющих организм хозяина [19]. Термин «микробиота», сравнительно недавно появившийся в научной литературе, эквивалентен и предпочтителен термину «микрофлора» [32, 33].

В организме хозяина микробиота выполняет следующие функции: защитную, пищеварительную, метаболическую, эндокринную и иммуномодулирующую.

Защитная функция. Как известно, кишечная микробиота, населяющая организм человека, в биотопе может находиться либо в свободном состоянии (15%), либо в связанном (85%), формируя биопленку, чем обусловлена более высокая эффективность генетических методов ее изучения по сравнению с бактериологическими, для которых используется посев кала [7]. Биопленка – особая форма организации микробиоты, представляющая собой хорошо взаимодействующее сообщество микроорганизмов. Внутри биопленки микроорганизмы функционируют как многоклеточный организм, что способствует сохранению и нарастанию бактериальной популяции и регулирует микробиоценоз [7, 34]. Также в биопленку включена структура, являющаяся производной продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и клеток тканей, на которых они адгезированы. Биопленки можно расценивать как своеобразный буфер между окружающей средой и внутренней средой организма хозяина, обеспечивающий колонизационную резистентность в отношении потенциально болезнетворных микроорганизмов за счет образования бактериостатических низкомолекулярных метаболитов, деградации бактериальных токсинов, деконъюгации желчных кислот и продукции широкого спектра антимикробных веществ семейства бактерицинов [1, 21, 33]. Дополнительными защитными механизмами являются блокада клеточных рецепторов – мест прикрепления патогенных микроорганизмов, – и жесткая конкуренция за питательный субстрат с бактериями, не относящимися к филофункциональному ядру [4, 7, 33].

Пищеварительная функция обеспечивается синтезом бактериями ди- и полисахаридаз, гликозидаз и липаз. Ключевая роль в процессах деполимеризации субстратов этих фермен-

тов принадлежит бактериям родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium*. Также бактерии вырабатывают деконъюгазы желчных кислот, что обеспечивает их гипохолестеринемический эффект [17, 33].

Метаболическая функция микробиоты состоит в синтезе эссенциальных нутриентов – витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_3 , B_6 , B_9), биотина, витамина К, синтезе аминокислот – аргинина, глутамина и триптофана, метаболизации ксенобиотиков, синтезе короткоцепочечных жирных кислот. Детоксицирующая способность индигенной микрофлоры кишечника сопоставима с детоксицирующей функцией печени. Кроме того, микробиота активно участвует в обмене микроэлементов (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др.) [17, 33].

Эндокринная функция микробиоты заключается в ферментативной трансформации сложных стероидных соединений и производных азота, относимых к классу прогормонов [1, 12].

Иммуномодулирующей функции микробиоты сегодня уделяется много внимания, особенно в исследованиях, проведенных в рамках гигиенической гипотезы и теории старых друзей [35, 36]. Данная теория исходит из принципа, гласящего, что эволюция превращает неизбежное в необходимость. Применимо к микробиоте это означает, что любой микроорганизм, присутствовавший в организме хозяина достаточную часть эволюционного пути млекопитающих, «вписан» в его геном [35]. Общая эволюционная судьба человека и его микробиоты, взаимоотношения между которыми строятся по принципу мутуализма, имеет важное значение для поддержания здоровья человека, а экологические и генетические изменения, способствующие их разобщению, могут привести к развитию заболеваний [4]. Согласно гигиенической гипотезе, избыточная стерильность современного образа жизни лишает систему иммунитета достаточного количества стимулов для ее формирования в раннем онтогенезе, что объясняет рост удельного веса аллергической и аутоиммунной патологии после 60-ых годов прошлого века [11, 35-59]. Установлению точных механизмов, которыми опосредовано влияние микроорганизмов на развитие системы иммунитета и не только, посвящены исследования т.н. безмикробной жизни, проводимые на гнотобионтах. Иммуномодулирующие свойства микробиоты заключаются в усилении фагоцитарной активности и продукции IgA. Кроме того, микробиота влияет на уровень цитокинов и взаимодействует

с самым большим органом лимфоидной системы в человеческом теле, продуцирующем около 80% иммунных клеток, – с кишечно-ассоциированной лимфоидной тканью (КАЛТ) [21].

История и стратегии исследования влияния микробиоты на психическое здоровье

Первое предположение о возможности использовать представителей нормальной микрофлоры в терапии депрессивных расстройств сделано в 1923 году доктором Филлипсом, который отмечал улучшение настроения у пациентов с меланхолией после курса лечения живыми кислотолюбивыми бактериями в желатиновых капсулах, хотя роль первооткрывателя общих позитивных эффектов применения продуктов, содержащих живых представителей нормальной микрофлоры, принадлежит И.И. Мечникову [14, 38]. Именно И.И. Мечников в 1907 году предположил, что применение *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaris* способно замедлить старение.

В 2001 году интерес психиатров к желудочно-кишечному дискомфорту и нарушениям микроэкологии кишечника у пациентов возобновился после того, как доктором Бентоном было отмечено существование корреляции между частотой запоров и сниженным настроением [24]. В 2005 году Alan C. Logan и Martin Katzman предположили, что пробиотики могут выступать в качестве средства адьювантной терапии депрессии благодаря своей способности подавлять низкоуровневое воспаление, участвовать в антиоксидантной защите организма и стимулировать выработку BDNF – нейротрофического фактора мозга, вовлеченного в процессы роста и развития нейронов и патогенез тревоги и депрессии [19, 40, 41].

Результаты исследований, проведенных в течение 11 лет, прошедших с момента публикации данной статьи, не оставляют сомнений в участии нарушений микробиом-кишечно-мозговой оси в патогенезе тревожных и депрессивных расстройств и возможности их коррекции на уровне микробиоты. По стратегии исследования, нацеленные на изучение роли микробиоты в поддержании здоровья и развитии болезни, могут быть разделены на 5 групп:

- 1) Выполненные на гнотобиотических животных;
- 2) Трансплантация кишечной микробиоты;
- 3) Установление микробиотических осо-

бенностей, характерных для различных заболеваний;

4) Инфицирование как модель нарушения микроэкологии кишечника;

5) Изучение эффектов пробиотиков у лабораторных животных и людей (как в условиях здоровья, так и при патологии).

Гнотобиология и трансплантация кишечной микробиоты

Использование гнотобионтов дает возможность оценить влияние микробиоты на все аспекты физиологии. Данный метод исходит из стерильности внутриутробного существования, родоразрешения путем кесарева сечения и содержания животных в стерильных боксах, что предотвращает постнатальную колонизацию [19]. Сравнение поведенческих, биохимических, морфологических параметров стерильных (GF, germ-free) животных с беспатогенными (SPF, specific pathogen free, – животные, свободные от специфической патогенной микрофлоры, содержащей только представителей нормальной для данного вида микроэкологической композиции), позволил сделать ряд выводов. Установлено, что стадия колонизации кишечника микробиотой необходима для развития и созревания центральной и энтеральной нервных систем мышей; GF мыши более восприимчивы к инфекции; в ЖКТ GF животных выявлены следующие изменения: снижена активность и скорость выработки пищеварительных ферментов, мышечный слой толстых органов утончен, перистальтика замедлена; слепая кишка стерильных животных увеличена в размерах, а пейеровы бляшки уменьшены; уровень экспрессии генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза и транспорта нейротрансмиттеров, снижен [11, 42-45]. Указанные нарушения восстанавливались при заселении GF животных микрофлорой, полученной от здоровых лабораторных мышей.

В 2004 году N. Sudo и соавторами было обнаружено, что экспериментальный стресс вызывает неадекватную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA) у гнотобиотических мышей, сопровождающаяся чрезмерной выработкой адренокортикотропного гормона и кортикостерона. Добиться частичного снижения неадекватно усиленной стрессовой реакции GF удавалось с помощью колонизации их ЖКТ микробиотой, полученной

от SPF-мышей. Интенсивность активации НРА возвращалась к норме после комбинирования колонизации гнотобионтов с введением в композицию *Bifidobacterium infantis*. Кроме того, у гнотобионтов был зафиксирован низкий уровень BDNF [46].

У мышей различных пород есть существенные отличия не только в физиологии и поведении, но и в композиции микроорганизмов, населяющих их кишечники, что было доказано в 2011 году. В эксперименте участвовали 4 группы мышей – 2 группы линии BALB/c (GF и SPF) и 2 группы линии NIH Swiss (также GF и SPF). Известно, что мыши линии NIH Swiss более любопытны, чем BALB/c. В ходе эксперимента была проведена колонизация GF групп каждой линии микробиотой, полученной от SPF группы противоположной породы. Мыши группы GF-BALB/c после колонизации их микробиотой SPF-NIH Swiss продемонстрировали усиление исследовательского инстинкта: кроме того, у них возросла экспрессия BDNF в гиппокампе. У мышей группы GF-NIH Swiss, колонизированных микробиотой от SPF-BALB/c, напротив, отмечалось ослабление исследовательского инстинкта [47].

Особенности микробиоты у пациентов с тревогой и депрессией

Применение метода полного секвенирования с использованием генетической платформы Illumina позволило обнаружить взаимосвязь между профилем кишечной микрофлоры и тревожно-депрессивными расстройствами: бактерии рода *Alistipes* были избыточно представлены на фоне стресса, депрессии, тревоги, а бактерии рода *Oscillibacter*, продуцирующие валериановую кислоту, преобладали в профиле кишечной микробиоты только у пациентов с депрессией [48]. Примечательно, что валериановая кислота микробного происхождения, конкурентно связываясь с ГАМК-рецепторами, усиливает дисбаланс в ГАМК-ергической системе головного мозга, характерный для пациентов с депрессией.

Инфицирование как модель нарушения микрözкологии кишечника

К этой группе относятся исследования, нацеленные на поиск потенциальных «возбудителей» депрессивного либо тревожного расстройства. Доказано, что экспериментальная инфекция

S. Jejunі и *C. Rodentium* запускает ранние (в течение 6 часов) изменения в поведении грызунов, включающие в себя анорексию и тревогоподобную реакцию, при этом поведенческие изменения развиваются на фоне отсутствия системного иммунного ответа и кишечного воспаления [14, 25, 41, 49]. Также установлено, что заражение нематодами *T. muris* может приводить к развитию у мышей депрессоподобной реакции, купируемой противовоспалительной терапией либо пробиотиками [25]. При этом стоит отметить, что эффект бактерий-«возбудителей» тревоги опосредован блуждающим нервом (не развивался у грызунов после субдиафрагмальной ваготомии), в то время как заражение *T. muris* приводило к развитию депрессоподобной реакции как у ваготомизированных, так и у не ваготомизированных мышей [25, 41, 49]. Также существует модель экспериментального колита, вызванного не биологическим фактором, а химическим (3% раствор сульфата натрия), ведущего к развитию тревогоподобной реакции у мышей. Ваготомия, однако, приводила к отсутствию симптомов тревоги у мышей, подвергнутых операции до начала курса сульфата натрия [50].

Моно- и мультивидовые психобиотики в лечении тревоги и депрессии

Исследования, по стратегии отнесенные к пятой группе, могут быть разделены на исследования доклинического и клинического уровня, хотя более удобно рассматривать их на основе вида изученных бактерий, входящих в состав пробиотического средства. Оценка эффектов пробиотиков у животных проводится с использованием специальных поведенческих тестов, лабораторных и гистологических методов исследования, у людей применяются различные психометрические шкалы, лабораторные и инструментальные методы.

Lactobacillus casei Shirota показали свою эффективность в снижении выраженности симптомов тревоги, оцененных по шкале Бэка у 39 пациентов с синдромом хронической усталости. Также по результатам бактериологического исследования кала испытуемых до и после 2-месячного курса приема пробиотиков было отмечено достоверное увеличение содержания не только бактерий рода *Lactobacillus*, но и рода *Bifidobacteria* [14].

Кроме того, было изучено влияние

Lactobacillus casei штамм Shirota на настроение здоровых людей. Для этого 124 здоровых испытуемых были разделены на контрольную и исследуемую группу; участники из опытной группы в течение 20 дней получали содержащий пробиотик молочный напиток, на 10-ый и 20-ый день, заполняя опросник POMS (Profiles of Mood States) для определения типа настроения. Испытуемым контрольной группы был предложен молочный напиток, имевший сходные с пробиотическим органолептические свойства, но не содержащий бактерий. Было установлено, что употребление молочного напитка, содержащего пробиотик, достоверно улучшает настроение у тех участников исследования, чье настроение изначально было сниженным. Примечательно, что, по результатам опросника для оценки пищевого поведения (Glia и Lindberg, 1997), улучшение настроения не было связано с изменением частоты дефекации [24].

L. Desbonett и соавторы из Национального Университета Ирландии в Корке продемонстрировали антидепрессивный эффект *B. Infantis* у здоровых крыс, подвергнутых стрессу с помощью теста «вынужденное плавание» (forced-swim test). В 2008 году ими было установлено, что терапия пробиотиками приводила к снижению повышенного в результате тестирования уровня провоспалительных цитокинов, повышению уровня сывороточного триптофана и кинуреновой кислоты, являющейся нейропротективным метаболитом триптофана [50, 51].

Также в 2010 году ими было доказано, что употребление *B. Infantis* приводило к нормализации поведения и иммунного статуса, повышению мотивации, оцененной с помощью теста «вынужденное плавание», восстановлению сниженного уровня норадреналина в стволе мозга в модели «раннее разлучение с матерью» (maternity separation model). Модель MS является экспериментальной моделью депрессии у грызунов и ведет к длительной активации НРА оси с повышением уровня мРНК кортикотропин-рилизинг-фактора в миндалине, нарушению микроэкологии кишечника со снижением бактерий рода *Lactobacillus*, снижению мотивации в тесте «вынужденное плавание», повышению уровня периферического провоспалительного ИЛ-6 [52].

B. Longum и B. Breve. Другая группа исследователей из того же университета во главе с Н.М. Savignac в 2014 году показала, что *B. Longum* штамм 1714 способны ослаблять экспериментально вызванные стресс-реакцию, де-

прессо- и тревогоподобное поведение у мышей линии BALB/c, в то время как *B. Breve* штамм 1205 ослабляет только тревогоподобное поведение, индуцируя при этом потерю массы тела [20].

Также в экспериментальной модели тревоги на фоне кишечного воспаления, вызванного заражением нематодами *T. Muris*, поведение мышей нормализовалось на фоне перорального назначения *B. Longum*, которые, в отличие от не повлиявшей на уровень BDNF противовоспалительной и иммунотерапии, повышали его содержание в гиппокампе, но не влияли на профиль провоспалительных цитокинов и уровень кинуренина в сыворотке крови [25].

Анксиолитический эффект *B. Longum* был продемонстрирован и в экспериментальной модели химического колита, ведущего к развитию тревогоподобной реакции у мышей. Как и в исследовании с заражением *T. Muris*, пробиотик не оказывал противовоспалительного действия ни по данным гистологического исследования препаратов пораженной толстой кишки, ни по данным оценки миелопероксидазы как маркера воспаления. Интересно отметить, что анксиолитического эффекта не удалось добиться у мышей, подвергнутых ваготомии после курса сульфата натрия, но до лечения пробиотиком [53].

В исследовании J. A. Bravo из Национального Университета Ирландии в Корке, проведенном вместе с соавторами из канадского государственного университета Макмастера в 2011 году, была продемонстрирована способность бактерий вида *L. rhamnosus* нормализовать повышенный уровень кортикостерона и тревого- и депрессоподобные изменения в поведении у мышей, причем эти эффекты не наблюдались у животных, предварительно подвергнутых субдиафрагмальной ваготомии, что подтверждает роль блуждающего нерва как посредника в «микробиом-кишечно-мозговой оси». Кроме того, было отмечено, что применение пробиотика, содержащего *L. rhamnosus*, приводило к активации ГАМК-ергической трансмиссии в поясной извилине и префронтальной коре и ее снижению в миндалине, голубом пятне, гиппокампе, а также к снижению экспрессии GABA α 2 рецепторов в префронтальной коре и миндалине, но повышению ее в гиппокампе. Эти рецепторы представляют важную фармакологическую цель в терапии стресс-индуцированных психических расстройств [54].

Бактерии *L. helveticus* NS8, как оказалось, способны уменьшать выраженность симптомов

тревоги и улучшать когнитивные функции у крыс линии Sprague-Dawley в экспериментальной модели гипераммониемии, симулирующей печеночную энцефалопатию. Было установлено, что терапия пробиотиком, содержащим *L. helveticus*, приводила к достоверному снижению выраженности симптомов тревогоподобной реакции, оцененной с помощью теста приподнятого крестообразного лабиринта, снижению провоспалительных маркеров в сыворотке крови, снижению скорости метаболизма 5-гидрокситриптамина и улучшению когнитивных функций, оцененных с помощью теста водного лабиринта Морриса [55].

Cl. butyricum показали эффективность в отношении тревоги у пациентов, перенесших ларингэктомию. Пробиотик либо плацебо назначались за 2 недели до операции. По сравнению с пациентами контрольной группой, пациенты опытной группы продемонстрировали достоверно более низкие уровни тревоги по шкале Гамильтона (HARS) [56].

L. Lactobacillus pentosus var. plantarum C29, предположительно, могут оказаться эффективными в отношении депрессии благодаря способности стимулировать выработку BDNF и снижать уровень провоспалительных цитокинов сыворотки крови. Данные эффекты были обнаружены после 8-недельного курса приема пробиотика с *L. plantarum* крысами линии Фишер. Также было отмечено, что употребление пробиотика положительно повлияло на сниженные в связи с возрастом когнитивные функции крыс, оцененные в тесте водного лабиринта Морриса. Среди других биохимических эффектов *L. plantarum* зафиксировано предупреждение активации ядерного фактора κB в тканях мозга. NF- κB регулирует воспаление, иммунный ответ, деление клеток и выступает в качестве проапоптотического сигнала, играя роль в патогенезе деменции и инсульта [57].

L. farciminis оказались эффективны в отношении повышенной проницаемости стенки кишечника кишки, вызванной стрессом ограничения (PRS, partial restraint stress) у крыс. Известно, что повышенная проницаемость кишечной стенки, ассоциированная с транслокацией липополисахаридов (ЛПС), ведет к развитию депрессоподобной реакции у грызунов. Помимо повышения уровня ЛПС в портальной крови, были зарегистрированы следующие биохимические изменения в сыворотке крови крыс, прошедших PRS: повышенный уровень сывороточного АКТГ

и кортикостерона, гипоталамического КРФ и провоспалительных цитокинов. Пероральный прием *L. farciminis* предотвращал развитие гиперпроницаемости кишечной стенки и транслокацию ЛПС [58]. Предположение о том, что транслокация ЛПС является одним из патофизиологических механизмов депрессии, также подтверждается данными о достоверно более высоком уровне IgM и IgA против ЛПС бактерий (*Hafnia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pseudomonas*) у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми лицами [5]. Примечательно, что усиленная транслокация ЛПС в плазму крови и затем через ГЭБ в мозг является причиной нарушения когнитивных функций у пациентов с ВИЧ, поскольку снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов приводит к повреждению слизистой кишечника и ее гиперпроницаемости [1].

Известно и о доклиническом и клиническом опыте применения мультивидовых пробиотиков, содержащих 2 и более вида живых представителей нормальной микробиоты. Так, в 2014 году было продемонстрировано, что пробиотический комплекс, содержащий *L. helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175, обладает анксиолитическим эффектом, подавляет апоптоз клеток лимбической системы в экспериментальной модели депрессии и гиперпроницаемость кишечной стенки у мышей [59]. Назначение этого пробиотического комплекса здоровым испытуемым людям на 30 дней привело к достоверному снижению уровня кортизола в моче, уровня тревоги и депрессии по HADS, снижению баллов по шкале самообвинения и повышению баллов по шкале решения проблем в опроснике «Перечень способов копинга» («Ways of Coping Checklis», Lazarus и Folkman, 1984) [59].

Пробиотический комплекс, содержащий *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis*, назначенный 12 здоровым женщинам 4-недельным курсом, оказался способным модулировать активность головного мозга в покое и эмоциональную реакцию испытуемых по данным МРТ [60].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании клинического и метаболического ответа пациентов с депрессией на 8-недельную терапию пробиотическим комплексом, содержащим *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium bifidum*, проведенном в 2015 году, была показана способность пробиотика достоверно снижать уровень депрес-

сии, оцененный по шкале Бэка. Также было отмечено, что употребление пробиотического комплекса привело к достоверному повышению уровня сывороточного глутатиона и снижению уровня сывороточного инсулина, но не влияло на глюкозу плазмы, липидный профиль и мощность антиоксидантной системы организма [61].

Пробиотический комплекс, содержащий *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 и *Lactococcus lactis* W19 и W58, был назначен на 4 недели 20-ти здоровым испытуемым [62]. С помощью индекса Лейдена была оценена их когнитивная реактивность на сниженное настроение. Когнитивная реактивность является проявлением когнитивной ригидности как пациентов с депрессией, так и склонных к депрессии здоровых лиц, и характеризуется активацией дезадаптивных негативных мыслительных паттернов в ответ на триггер в виде негативной эмоции. Когнитивная ригидность приводит к снижению осознанности когнитивных процессов и руминации [63]. Было показано, что по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо, у добровольцев из исследуемой группы когнитивная реактивность достоверно снизилась вместе с уровнем руминации и агрессивных мыслей [62].

Мишени для антидепрессивного и анксиолитического действия психобиотиков

Можно выделить следующие механизмы, благодаря которым психобиотики способны оказывать положительное влияние на психическое состояние пациентов с тревогой и депрессией.

Модуляция активности нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС). ЭНС - это комплекс периферических сетей, включающий в себя более 500 млн афферентных, двигательных нейронов и глиальных клеток. Влияние микробиоты на активность ЭНС подтверждено в исследованиях, проведенных на гнотобионтах, в которых было установлено, что у стерильных мышей снижено количество ганглиев ЭНС и наблюдается утончение нервных волокон. Особого внимания заслуживает и концепция Savidge и соавторов о единых механизмах регуляции кишечного и гематоэнцефалического барьера. Было показано, что глиальные клетки кишечника морфологически, иммуногистохимически и функционально схожи

с астроцитами [1].

Влияние на экспрессию каннабиоидных и опиоидных рецепторов эпителиальных клеток кишечника у грызунов было обнаружено у *Lactobacillus acidophilus*. Эти данные сопоставимы с сообщением об устойчивости к экспериментальной депрессии, развивающейся у мышей с гиперэкспрессией CB2-рецепторов [64].

Анксиолитический и антидепрессивный эффекты, опосредованные блуждающим нервом, были обнаружены у следующих бактерий: *L.rhamnosus*, *B. Longum* и др. Около 80% волокон в составе блуждающего нерва являются афферентными и отвечают за передачу информации о состоянии внутренних органов в ЦНС. Примечательно, что участие блуждающего нерва в патогенезе депрессии послужило основой для применения его электростимуляции как метода преодоления терапевтической резистентности у пациентов с депрессией. Предполагается, что стимуляция блуждающего нерва позволяет оказывать влияние на структуры лимбической системы и активировать обмен ацетилхолина и ГАМК. Также известно об участии блуждающего нерва в регуляции мозгового кровообращения [30, 65-67].

Противовоспалительное действие пробиотиков прерывает такой компонент патогенеза депрессии как воспаление. В 90-ых годах была предложена теория о преобладании иммунных механизмов в развитии депрессии, позднее дополненная исследованиями выраженности острофазового ответа у пациентов с депрессией. Было установлено, что у них повышен уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, причем тяжесть симптомов депрессии напрямую коррелировала с их количеством [3, 68]. Считается, что провоспалительные маркеры могут способствовать развитию депрессии, повышая активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, нарушая метаболизм серотонина и вызывая нейровегетативную патологию [40, 51, 69]. Сообщалось и об эффективности лечения депрессии противовоспалительными средствами [68]. Данная теория также объясняет связь депрессии с сердечно-сосудистыми заболеваниями, более высокую частоту депрессивных эпизодов у женщин благодаря способности эстрогенов активировать макрофаги и низкую встречаемость депрессии среди населения Японии вследствие высокого содержания в рационе рыбы и морепродуктов, являющихся источником омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [3]. Омега-3 ПНЖК, как

известно, обладают противовоспалительной активностью вследствие супрессивного действия на макрофаги, подавления фосфолипазы A2 и конкуренции с арахидоновой кислотой - предшественницей многих провоспалительных цитокинов - за циклооксигеназу [29]. Дополнительным подтверждением воспалительного компонента патогенеза депрессии является высокая вероятность ее развития у пациентов, получающих цитокиновую терапию [3]. Кроме того, известно, что стимуляция блуждающего нерва предотвращает дегрануляцию тучных клеток и стимулирует ацетилхолиновые рецепторы, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов. Это явление, открытое в начале 21 века, было названо холинергическим противовоспалительным рефлексом и, возможно, является одной из причин эффективности электростимуляции блуждающего нерва в борьбе с резистентными депрессиями [3].

Стимуляция выработки BDNF является эффектом таких пробиотиков, как *B. Longum* и *L. reuteri*, что согласуется с нейротрофической теорией депрессии, согласно которой в ее основе лежит патофизиологический процесс, вызванный дефицитом BDNF [41, 48].

Способность ингибировать моноаминоксидазу (MAO) обнаружена у *Bifidobacterium animalis* 01. MAO – фермент, отвечающий за распад нейротрансмиттеров в синаптической щели. Торможение его активности приводит к поддержанию нейротрансмиттеров в синапсе в количестве, достаточном для улучшения настроения у пациентов с тревогой и депрессией [70].

Подавление колонизационной активности *C. jejuni* и других патогенных агентов, экспериментальное инфицирование которыми ведет к тревогоподобному изменению поведения грызунов в отсутствие признаков специфического воспаления и генерализованного иммунного ответа, является эффектом *L. acidophilus* и *L. plantarum* 423 [14, 25, 49, 71].

Способность восстанавливать защитную функцию кишечного барьера и предотвращать транслокацию нейротоксичных ЛПС была обнаружена у *L. farcinis*, что, как обсуждалось выше, имеет нейропротективное значение [1, 5, 58].

Восстановление метаболической функции микробиоты и абсорбции нутриентов, неполноценной в условиях нарушения микроэкологии кишечника, ведет к нормальному обеспечению организма хозяина необходимыми для адекватной работы нервной системы питательными ве-

ществами, витаминами и микроэлементами [21].

Антиоксидантные свойства пробиотиков позволяют рассматривать их в качестве корректора окислительного стресса, высокая распространенность которого была обнаружена у пациентов с депрессией и тревогой [40, 69].

Наиболее интригующим из недавно открытых свойств психобиотиков является их влияние на метаболизм таких нейротрансмиттеров как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, адреналин, норадреналин, серотонин и мелатонин [16, 72]. Концепция нейрофизиологического гомеостаза предполагает наличие в организме четко сбалансированного качественного и количественного состава различных нейротрансмиттеров, который и определяет гармоничную работу часто противоборствующих друг другу нейрохимических систем мозга [17]. Изменение баланса нейротрансмиттеров бактериального происхождения в результате нарушения микроэкологии или применения пробиотиков могут приводить к закономерным изменениям психической сферы хозяина.

ГАМК синтезируется ГАМКергическими нейронами центральной нервной системы. Это тормозной медиатор, связывание которого со специфическими рецепторами приводит к остановке нервного импульса. Помимо функции ключевого тормозного медиатора, ГАМК имеет иммуномодулирующую и гипотензивную функцию, стимулирует синтез инсулина в поджелудочной железе. Дисбаланс ГАМКергической системы мозга играет важную роль в патогенезе тревоги и депрессии [41, 73]. Способность к синтезу ГАМК обнаружена у многих бактерий, выделенных из кишечника человека [74]. Найдены штаммы, способные продуцировать ГАМК в количествах, превышающих 100 г/л [74, 75]. Кроме того, у бактерий рода *L. rhamnosus* была обнаружена способность повышать экспрессию ГАМК-рецепторов в мозге, причем данный эффект не развивался у ваготомизированных мышей [55].

Катехоламины – дофамин, адреналин и норадреналин – синтезируются из L-тирозина в различных отделах мозга, надпочечниках, некоторых симпатических волокнах. В организме человека адреналин и норадреналин являются нейротрансмиттерами и гормонами, отвечающими за развитие стресс-реакции. Вместе с адренокортикотропным гормоном, кортикостероном и кортизолом, адреналин и норадреналин являются основными продуктами активации НРА-оси, дис-

функция которой сопровождается гиперактивностью симпатической нервной системы, что наблюдается у пациентов с депрессией и тревогой. Что касается дофамина, то известно несколько дофаминовых путей в нейротрансмиссии, один из которых является частью так называемой «системы внутреннего подкрепления», отвечающей за позитивное настроение как вознаграждение за достижение результата. Различные психологические награды увеличивают уровень дофамина в мозге, таким же образом действуют и некоторые психоактивные вещества [17].

Влияние адреналина и норадреналина на кишечную микробиоту заключается в усилении роста и вирулентности условно-патогенных бактерий, что, возможно, является одной из причин изменения кишечной микробной композиции у людей в стрессовых условиях. Подавляя выработку IgA, стимулируя перистальтику и выделение желчи, они способствуют увеличению популяции анаэробных бактерий *Bacteroides* и представителей патогенной микрофлоры [17]. Пробиотики, как оказалось, снижают активность НРА-оси, что приводит к нормализации концентрации стресс-гормонов у пациентов и их расслаблению [72].

90-95% серотонина синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника, и только 5-10% его образуется в серотонинергических нейронах центральной нервной системы. Предшественником серотонина является аминокислота триптофан, из нее же синтезируется важнейший эндогенный адаптоген – мелатонин, обладающий широким спектром положительных эффектов, включая регуляцию циркадных ритмов, что обусловило создание группы антидепрессантов с механизмом действия, основанном на мелатонинергическом агонизме [16, 23]. Серотонин, будучи нейротрансмиттером, вовлечен в регуляцию сна, аппетита, настроения, обучения, памяти, а также в работу пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем и системы гемостаза. Низкая активность серотонинергической системы головного мозга считается важнейшим нейробиологическим субстратом тревоги и депрессии и является мишенью для антидепрессантов с механизмом действия, основанном на селективном подавлении обратного захвата серотонина [17, 41].

Учитывая функции серотонина, интересно отметить, что в полосатом теле и гиппокампе GF-мышей обмен серотонина ускорен [41]. Существуют данные о том, что в основе антидепрессив-

ного и анксиолитического эффектов пробиотиков может лежать микробный синтез триптофана, поскольку было доказано, что у пациентов, страдающих депрессией, снижена секреция мелатонина и серотонина [16]. Хотя биогенные амины микробного происхождения слабо проникают через барьер слизистой оболочки внутренних органов, они, взаимодействуя с энтеральной нервной системой, могут передавать сигнальные вещества через блуждающий нерв и таким образом оказывать влияние на головной мозг [17]. Кроме того, у бактерий рода *Lactobacillus* была обнаружена способность модулировать деятельность 5-НТ-ергической системы мозга, в частности снижать скорость метаболизма серотонина [55]. Недавно стал известен и другой механизм влияния микроорганизмов на уровень серотонина. В декабре 2016 года были опубликованы результаты работы, проведенной группой исследователей из Университета Сарагосы, которые обнаружили, что активация TLR2 – рецептора, отвечающего за распознавание микробных компонентов, снижает активность и экспрессию серотонинового транспортера SERT [76].

Заключение

Несмотря на то, что начало изучению взаимоотношений между кишечником и головным мозгом, между микрофлорой и хозяином положено учеными, работавшими на рубеже XIX и XX веков, взгляд на микробиоту как на одну из основных детерминант здоровья, в том числе психического, получил развитие только сейчас. Анализируя научную литературу по данной теме, можно отметить некоторые особенности. Во-первых, обращает на себя внимание пока еще малое количество клинических испытаний психобиотиков, несмотря на относительно хорошую исследованность лекарственной группы эубиотиков. Во-вторых, можно выделить несколько исследовательских групп, ведущих работу по всестороннему изучению микробиом-кишечно-мозговой оси, причем среди них сравнительно мало представителей стран СНГ. В-третьих, тезису о возможности влиять на психическое состояние путем коррекции на уровне микробиоты противопоставлен полярный тезис, демонстрирующий скептицизм в отношении применения пробиотиков вообще и психобиотиков в частности.

Тем не менее, ВОЗ прогнозирует, что к 2020 году психические расстройства станут од-

ной из главных причин инвалидизации, причем второе место из десяти разделяют депрессия и тревога, что обуславливает остроту проблемы трудностей их лечения (резистентность, комплайнс и побочные эффекты). Изучение процессов, происходящих на микробиом-кишечно-мозговой оси, открывает перспективы применения нового метода в комплексной терапии депрессивных и тревожных расстройств, имеющего патогенетическую направленность.

Литература

1. Рябиченко, Е. В. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // Верхневолж. мед. журн. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 34–39.
2. Mayer, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication / E. A. Mayer // Nat. Rev. Neurosci. – 2011 Jul. – Vol. 12, N 8. – P. 453–466.
3. Бондаренко, В. М. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязей кишечного-мозговой оси / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко / Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН. – 2013. – № 4. – С. 1–15.
4. Ситкин, С. И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С. И. Ситкин, Е. И. Ткаченко, Т. Я. Вахитов // Альм. клин. медицины. – 2015. – № 40. – С. 12–34.
5. Связь между микробиотой ЖКТ и психическим здоровьем / А. Е. Козлов [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. – 2015. – Т. 5. – № 12. – С. 1692.
6. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium // Nature. – 2012 Jun. – Vol. 486, N 7402. – P. 207–214.
7. Шульпекова, Ю. О. Кишечный микробиом как особый орган / Ю. О. Шульпекова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – № 6. – С. 82–88.
8. Алексеева, А. Е. Возможности и перспективы применения методов массового параллельного секвенирования в диагностике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными заболеваниями / А. Е. Алексеева, Н. Ф. Бруснигина // МедиАль. – 2014. – № 2. – С. 6–28.
9. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders [et al.] // Allergy. – 2007 Nov. – Vol. 62, N 11. – P. 1223–1236.
10. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension / K. Aihara [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2005 Aug. – Vol. 24, N 4. – P. 257–265.
11. O'Hara, A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. – 2006 Jul. – Vol. 7, N 7. – P. 688–693.
12. Dinan, T. G. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? / T. G. Dinan, J. F. Cryan // Neurogastroenterol Motil. – 2013 Sep. – Vol. 25, N 9. – P. 713–719.
13. Host-gut microbiota metabolic interactions / J. K. Nicholson [et al.] // Science. – 2012 Jun. – Vol. 336, N 6086. – P. 1262–1267.
14. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome / A. V. Rao [et al.] // Gut. Pathog. – 2009 Mar. – Vol. 1, N 1. – P. 1–6.
15. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 55–60.
16. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания / Б. А. Шендеров [и др.] // Поликлиника. – 2016. – № 1/1. – С. 7–13.
17. Олескин, А. В. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейробиологии / А. В. Олескин, Б. А. Шендеров // Вестн. восстановит. медицины. – 2013. – № 1. – С. 60–67.
18. Bercik, P. Microbes and the gut-brain axis / P. Bercik, S. M. Collins, E. F. Verdu // Neurogastroenterol Motil. – 2012 May. – Vol. 24, N 5. – P. 405–413.
19. Cryan, J. F. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior / J. F. Cryan, T. G. Dinan // Nat. Rev. Neurosci. – 2012 Oct. – Vol. 13, N 10. – P. 701–712.
20. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice / H. M. Savignac [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2014 Nov. – Vol. 26, N 11. – P. 1615–1627.
21. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease / A. Wasilewski [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2015 Jul. – Vol. 21, N 7. – P. 1674–1682.
22. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome / D. B. Silk [et al.] // Alim. Pharmacol. Ther. – 2009 Mar. – Vol. 29, N 5. – P. 508–518.
23. Кирпиченко, А. А. Новейший антидепрессант агомелатин в лечении расстройств аффективного спектра / А. А. Кирпиченко // Психиатрия, психотерапия и клин. психология. – 2014. – № 2. – С. 87–91.
24. Benton, D. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition / D. Benton, C. Williams, A. Brown // Eur. J. Clin. Nutr. – 2007 Mar. – Vol. 61, N 3. – P. 355–361.
25. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice / P. Bercik [et al.] // Gastroenterology. – 2010 Dec. – Vol. 139, N 6. – P. 2102–2112.
26. Успенский, Ю. Патоморфоз тревожного расстройства у больных с дисбиозом кишечника / Ю. Успенский, Е. В. Балукова // Врач. – 2009. – № 8. – С. 33–37.
27. Gorbach, S. L. Probiotics in the third millennium / S. L. Gorbach // Dig. Liver Dis. – 2002 Sep. – Vol. 34, suppl. 2. – P. S2–7.
28. Гришель, А. И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А. И. Гришель, Е. П. Кишкурно // Вестн. фармации. – 2009. – № 1. – С. 90–93.
29. Беляева, Л. Е. Способно ли регулярное потребление «функциональной пищи» замедлить скорость атерогенеза? / Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 15–27.
30. Dinan, T. G. Psychobiotics: a novel class of psychotropic / T. G. Dinan, C. Stanton, J. F. Cryan // Biol. Psychiatry. – 2013 Nov. – Vol. 74, N 10. – P. 720–726.
31. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у паци-

- ентов с язвенным колитом и больных целиакией / С. И. Ситкин [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 44–57.
32. Ткач, С. М. Кишечная микробиота и печень: патофизиологические и клинические взаимодействия / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузнецов // Сучасна гастроентерология. – 2013. – № 6. – С. 92–99.
33. Кишечная микробиота: современные представления / Е. М. Булатова [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 104–110.
34. Пономарева, О. А. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека / О. А. Пономарева, Е. В. Симонова // Сибир. мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 20–25.
35. Rook, G. A. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis / G. A. Rook // Clin. Exp. Immunol. – 2010 Apr. – Vol. 160, N 1. – P. 70–79.
36. The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health / C. A. Lowry [et al.] // Curr. Environ. Health Rep. – 2016 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 270–286.
37. Hooper, J. V. Interactions between the microbiota and the immune system / J. V. Hooper, D. R. Littman, A. J. Macpherson // Science. – 2012 Jun. – Vol. 336, N 6086. – P. 1268–1273.
38. Round, J. L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J. L. Round, S. K. Mazmanian // Nat. Rev. Immunol. – 2009 May. – Vol. 9, N 5. – P. 313–323.
39. Хавкин, А. И. Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция / А. И. Хавкин // Вопр. современ. педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 94–98.
40. Logan, A. C. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy / A. C. Logan, M. Katzman // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 64, N 3. – P. 533–538.
41. Foster, J. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J. A. Foster, K. A. McVey Neufeld // Trends Neurosci. – 2013 May. – Vol. 36, N 5. – P. 305–312.
42. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease / G. Barbara [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005 Nov. – Vol. 100, N 11. – P. 2560–2568.
43. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior / T. G. Dinan [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2015 Apr. – Vol. 63. – P. 1–9.
44. Abrams, G. D. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility / G. D. Abrams, J. E. Bishop // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1967 Oct. – Vol. 126, N 1. – P. 301–304.
45. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice / M. G. Gareau [et al.] // Gut. – 2011 Mar. – Vol. 60, N 3. – C. 307–317.
46. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice / N. Sudo [et al.] // J. Physiol. – 2004 Jul. – Vol. 558, pt. 1. – P. 263–275.
47. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice / P. Bercik [et al.] // Gastroenterology. – 2011 Aug. – Vol. 141, N 2. – P. 599–609.
48. Correlation between the human fecal microbiota and depression / A. Naseribafrouei [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2014 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 1155–1162.
49. Goehler, L. F. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology / L. F. Goehler, M. Lyte, R. P. Gaykema // Brain. Behav. Immun. – 2007 Aug. – Vol. 21, N 6. – P. 721–726.
50. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat / L. Desbonnet [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2008 Dec. – Vol. 43, N 2. – P. 164–174.
51. Шилов, Ю. Е. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний / Ю. Е. Шилов, М. В. Безруков // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 35–41.
52. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression / L. Desbonnet [et al.] // Neuroscience. – 2010 Nov. – Vol. 170, N 4. – P. 1179–1188.
53. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication / P. Bercik [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2011 Dec. – Vol. 23, N 12. – P. 1132–1139.
54. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J. A. Bravo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011 Sep. – Vol. 108, N 38. – P. 16050–16055.
55. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat / J. Luo [et al.] // Sci. China. Life. Sci. – 2014 Mar. – Vol. 57, N 3. – P. 327–335.
56. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery / H. Yang [et al.] // Asia. Pac. J. Clin. Oncol. – 2016 Mar. – Vol. 12, N 1. – P. e92–96.
57. *Lactobacillus pentosus* var *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats / J. J. Jeong [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. – 2015 Apr. – Vol. 60, N 4. – P. 307–314.
58. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice / A. Ait-Belgnaoui [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2014 Apr. – Vol. 26, N 4. – P. 510–520.
59. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects / M. Messaoudi [et al.] // Br. J. Nutr. – 2011 Mar. – Vol. 105, N 5. – P. 755–764.
60. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch [et al.] // Gastroenterology. – 2013 Jun. – Vol. 144, N 7. – P. 1394–1401.
61. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / G. Akkasheh [et al.] // Nutrition. – 2016 Mar. – Vol. 32, N 3. – P. 315–320.
62. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood / L. Steenbergen [et al.] // Brain. Behav. Immun. – 2015 Aug. – Vol. 48. – C. 258–264.
63. Холмогорова, А. Б. Основные этапы и направления изучения когнитивных дисфункций при депрессиях [Электронный ресурс] / А. Б. Холмогорова, О. Д. Пуговкина // Мед. психология в России : электрон. науч. журн. – 2015. – № 6. – Режим доступа: <http://www.mprj.>

- ru/archiv_global/2015_6_35/nomer02.php. – Дата доступа: 18.03.2017.
64. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C. Rousseaux [et al.] // Nat. Med. – 2007 Jan. – Vol. 13, N 1. – P. 35–37.
 65. Корзнев, А. В. Преодоление резистентности депрессивных расстройств методов нейроэлектростимуляции / А. В. Корзнев, Е. Ю. Арбиталин // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 5. – С. 30–34.
 66. Psychoactive bacteria Lactobacillus rhamnosus (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents / A. Perez-Burgos [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2013 Jan. – Vol. 304, N 2. – P. G211–220.
 67. Brain blood flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment refractory major depressive disorder / C. R. Conway [et al.] // Brain. Stimul. – 2012 Apr. – Vol. 5, N 2. – P. 163–171.
 68. Miller, A. H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target / A. H. Miller, C. L. Raison // Nat. Rev. Immunol. – 2016 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. 22–34.
 69. Maes, M. An intriguing and hitherto unexplained co-occurrence: Depression and chronic fatigue syndrome are manifestations of shared inflammatory, oxidative and nitrosative (IO&NS) pathways / M. Maes // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2011 Apr. – Vol. 35, N 3. – P. 784–794.
 70. Shen, Q. In vitro and In vivo antioxidant activity of Bifidobacterium animalis 01 isolated from centenarians / Q. Shen, N. Shang, P. Li // Curr. Microbiol. – 2011 Apr. – Vol. 62, N 4. – P. 1097–1103.
 71. Ramiah, K. Surface-bound proteins of Lactobacillus plantarum 423 that contribute to adhesion of Caco-2 cells and their role in competitive exclusion and displacement of Clostridium sporogenes and Enterococcus faecalis / K. Ramiah, C. A. van Reenen, L. M. Dicks // Res. Microbiol. – 2008 Jul-Aug. – Vol. 159, N 6. – P. 470–475.
 72. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics / R. Wall [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 817. – P. 221–239.
 73. Kalueff, A. V. Role of GABA in anxiety and depression / A. V. Kalueff, D. J. Nutt // Depress. Anxiety. – 2007. – Vol. 24, N 7. – P. 495–517.
 74. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine / E. Barrett [et al.] // J. Appl. Microbiol. – 2012 Aug. – Vol. 113, N 2. – P. 411–417.
 75. Cho, Y. R. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by Lactobacillus buchneri isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells / Y. R. Cho, J. Y. Chang, H. C. Chang // J. Microbiol. Biotechnol. – 2007 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 104–109.
 76. Intestinal serotonin transporter inhibition by Toll-like receptor 2 activation. A feedback modulation / E. Latorre [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 12. – P. e0169303.

Поступила 28.12.2016 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

References

1. Ryabichenko EV, Bondarenko VM. Intestinal-cerebral relationships in norm and pathology. Verkhnevolzh Med Zhurn. 2013;11(1):34-9. (In Russ.)
2. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci. 2011 Jul;12(8):453-66. doi: 10.1038/nrn3071.
3. Bondarenko VM, Ryabichenko EV. Pathogenetic mechanisms and principles of treatment of diseases associated with the violation of the relationships of the intestinal-brain axis. Biul Orenburg Nauch Tsentra UrO RAN. 2013;(4):1-15. (In Russ.)
4. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Philometroides - intestinal microbiota. Al'm Klin Meditsiny. 2015;(40):12-34. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34. (In Russ.)
5. Kozlov AE, Kazantsev AV, Vyazovchenko VA, Sizov SV, Abrosimova YuS. The link between gastrointestinal microbiota and mental health. Biul Med Internet-konf. 2015;5(12):1692. (In Russ.)
6. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012 Jun;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
7. Shul'pekova YuO. Intestinal microbiome as special organ. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2014;24(6):82-8. (In Russ.)
8. Alekseeva AE, Brusnigina NF. Opportunities and the prospects of use of methods of a massive parallel sekvenirovaniye in diagnostics and epidemiological surveillance behind infectious diseases. MediAl'. 2014;(2):6-28. (In Russ.)
9. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. Allergy. 2007 Nov;62(11):1223-36. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x
10. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with Lactobacillus helveticus on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. J Am Coll Nutr. 2005 Aug;24(4):257-65.
11. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):688-93. doi: 10.1038/sj.embor.7400731
12. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol Motil. 2013 Sep;25(9):713-9. doi: 10.1111/nmo.12198
13. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science. 2012 Jun;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813
14. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. Gut Pathog. 2009 Mar;1(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6.
15. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490:55-60. doi:10.1038/nature11450

16. Shenderov BA, Golubev VL, Danilov AB, Prishchepa AV. Intestinal microbiota of the person and neurodegenerative diseases. *Poliklinika*. 2016;(1-1):7-13. (In Russ.)
17. Oleskin AV, Shenderov BA. Biopolitical approach to rehabilitology: potential role microbic neyrokhimiiya. *Vestn Vosstanovit Meditsiny*. 2013;(1):60-7. (In Russ.)
18. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 May;24(5):405-13. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x
19. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346
20. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Nov;26(11):1615-27. doi: 10.1111/nmo.12427
21. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1674-82. doi: 10.1097/MIB.0000000000000364
22. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar;29(5):508-18. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x
23. Kirpichenko AA. The latest antidepressant аромелатин in treatment of disorders of an affective range. *Psikhiatriia Psikhoterapiia Klin Psikhologiya*. 2014;(2):87-91. (In Russ.)
24. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar;61(3):355-61. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546
25. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):2102-2112. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.063
26. Uspenskiy Yu, Balukova EV. Pathomorphism of alarming disorder at patients with disbiozy an intestine. *Vrach*. 2009;(8):33-7. (In Russ.)
27. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis*. 2002 Sep;34 Suppl 2:S2-7.
28. Grishel' AI, Kishkurno EP. Probiotics and their role in modern medicine. *Vestn Farmatsii*. 2009;(1):90-3. (In Russ.)
29. Belyaeva LE. Whether regular consumption of «functional food» is capable to slow down the speed of an atrogenez? *Vestn VGMU*. 2012;11(3):15-27. (In Russ.)
30. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov;74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
31. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa, Oreshko LS, Zhigalova TN. Metabolome of blood serum according to gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) in patients with ulcerative colitis and celiacs. *Ekspirimi Klin Gastroenterologiya*. 2013;(12):44-57. (In Russ.)
32. Tkach SM, Puchkov KS, Kuzenko YuG. Intestinal microbiota and the liver: pathophysiological and clinical interactions. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2013;(6):92-9. (In Russ.)
33. Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, Gabrusskaya TV. Intestinal microbiota: current knowledge. *Pediatrica*. 2009;87(3):104-10. (In Russ.)
34. Ponomareva OA, Simonova EV. The role of normal microflora in the maintenance of human health. *Sibir Med Zhurn*. 2008;(8):20-5. (In Russ.)
35. Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol*. 2010 Apr;160(1):70-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04133.x
36. Lowry CA, Smith DG, Siebler PH, Schmidt D, Stamper CE, Hassell JE Jr, et al. The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health. *Curr Environ Health Rep*. 2016 Sep;3(3):270-86. doi: 10.1007/s40572-016-0100-5
37. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012 Jun;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490
38. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515
39. Khavkin AI. Violations of the microecology of the intestine and enterosorption. *Vopr Sovremen Pediatriti*. 2009;8(2):94-8. (In Russ.)
40. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):533-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.08.019
41. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005
42. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2560-8.
43. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*. 2015 Apr;63:1-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021
44. Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967 Oct;126(1):301-4.
45. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011 Mar;60(3):307-17. doi: 10.1136/gut.2009.202515
46. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul;558(Pt 1):263-75. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388
47. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):599-609. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052
48. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Aug;26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378

49. Goehler LE, Lyte M, Gaykema RP. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2007 Aug;21(6):721-6. doi: 10.1016/j.bbi.2007.02.005
50. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008 Dec;43(2):164-74. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
51. Shilov YuE, Bezrukov MV. Kynurenine in the pathogenesis of endogenous psychiatric diseases. *Vestn Ros Akad Med Nauk.* 2013;68(1):35-41. (In Russ.)
52. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010 Nov;170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005
53. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Dec;23(12):1132-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x
54. Bravo J, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan T, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep; 108(38): 16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108
55. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci.* 2014 Mar;57(3):327-35. doi: 10.1007/s11427-014-4615-4
56. Yang H, Zhao X, Tang S, Huang H, Zhao X, Ning Z, et al. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016 Mar;12(1):e92-6. doi: 10.1111/ajco.12120
57. Jeong JJ, Woo JY, Kim KA, Han MJ, Kim DH. *Lactobacillus pentosus* var *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats. *Lett Appl Microbiol.* 2015 Apr;60(4):307-14. doi: 10.1111/lam.12393
58. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr;26(4):510-20. doi: 10.1111/nmo.12295
59. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011 Mar;105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319
60. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1394-401. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043
61. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2016 Mar;32(3):315-20. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003
62. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015 Aug;48:258-64. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.003
63. Kholmogorova AB, Pugovkina OD. The main stages and tendencies in the study of cognitive dysfunction in depression [Elektronnyi resurs]. *Med Psikhologiya Rossii: elektron nauch zhurn.* 2015;(6). Rezhim dostupa: http://www.mprj.ru/archiv_global/2015_6_35/nomer02.php. Data dostupa: 18.03.2017. (In Russ.)
64. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007 Jan;13(1):35-7. doi: 10.1038/nm1521
65. Korzenev AV, Arbitalin EYu. Overcoming resistance of depressive disorders of methods of a neuroelectrical stimulation. *Biul SO RAMN.* 2010;30(5):30-4. (In Russ.)
66. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan;304(2):G211-20. doi: 10.1152/ajpgi.00128.2012
67. Conway CR, Sheline Y, Chibnall JT, Bucholz RD, Price JL, Gangwani S, M. Brain blood flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment refractory major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2012 Apr;5(2):163-71. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.001
68. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
69. Maes M. An intriguing and hitherto unexplained co-occurrence: Depression and chronic fatigue syndrome are manifestations of shared inflammatory, oxidative and nitrosative (IO&NS) pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr;35(3):784-94. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.023
70. Shen Q, Shang N, Li P. In vitro and In vivo antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* 01 isolated from centenarians. *Curr Microbiol.* 2011 Apr;62(4):1097-103. doi: 10.1007/s00284-010-9827-7
71. Ramiah K, van Reenen CA, Dicks LM. Surface-bound proteins of *Lactobacillus plantarum* 423 that contribute to adhesion of Caco-2 cells and their role in competitive exclusion and displacement of *Clostridium sporogenes* and *Enterococcus faecalis*. *Res Microbiol.* 2008 Jul-Aug;159(6):470-5. doi: 10.1016/j.resmic.2008.06.002
72. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:221-39. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10
73. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety.* 2007;24(7):495-517. doi: 10.1002/da.20262
74. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012 Aug;113(2):411-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x

75. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2007 Jan;17(1):104-9.
76. Latorre E, Layunta E, Grasa L, Castro M, Pardo J, Gomollón F, et al. Intestinal serotonin transporter inhibition by Toll-like receptor 2 activation. A feedback modulation. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0169303. doi: 10.1371/journal.pone.0169303

Submitted 28.12.2016

Accepted 04.04.2017

Сведения об авторах:

Кирпиченко А.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ким И.Ю. – магистрант кафедры психиатрии и наркологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kirpichenka A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kim I.Y. – MSc (Medicine) student of the Chair of Psychiatry & Narcology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: kirpi@tut.by – Кирпиченко Андрей Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychiatry & Narcology. E-mail: kirpi@tut.by – Andrey A. Kirpichenka.